

## Синтез мезо-нитрофенил-β-формилпорфиринов и их комплексов с металлами

Алопина Е.В., Любимцев А.В., Агеева Т.А., Койфман О.И.

НИИ Макрогетероциклов Ивановского государственного химико-технологического университета, пр. Фр.Энгельса 7, Иваново. Факс: (4932)41-66-93; тел: (4932)41-66-93; E-mail: alopina@mail.ru

В настоящем исследовании разработан метод получения тетрамезо-фенилпорфиринов, имеющих на периферии тетрапирольного макрогетероцикла одновременно нитро- и формильную группы. Строение полученных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, электронной и  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии.

### Введение

Металлопорфирины и их аналоги являются эффективными катализаторами многих химических превращений<sup>1</sup>. Однако, большая часть этих соединений, нерастворима в воде. В то же время все природные металлокомплексы порфиринов осуществляют свои биологически важные функции в водных средах. Одним из способов придать растворимость тетрапиррольным макрогетероциклическим соединениям и их металлокомплексам, и, в то же время, исключить возможность образования ассоциатов в растворах, является их иммобилизация на водорастворимые полимеры. Порфирины, иммобилизованные на различные полимерные носители, которые принято называть порфиринопolyмерными иммобилизатами, находят применение для решения целого ряда проблем в биотехнологии, технике, медицине<sup>2</sup>. Интенсивные исследования касаются возможностей использования иммобилизованных металлокомплексов в качестве органических полупроводников, полимерных пленок с высокой электрической проводимостью, светочувствительных материалов для регистрации голографических изображений, сенсоров на кислород и токсичные газы, высокоселективных катализаторов и т.д.<sup>3</sup>. В настоящее время одними из перспективных областей применения иммобилизатов порфиринов и их комплексов являются медицина и фармакология. В последние годы появилась информация о возможности использования полимер-порфириновых иммобилизатов для диагностики и лечения онкологических заболеваний, обеззараживания крови и ее компонентов от патогенных вирусов<sup>4,5-9</sup>. Многогранный характер использования порфиринов и их металлокомплексов, иммобилизованных на полимерах-носителях, стимулирует повышенный интерес к синтезу и исследованию физико-химических свойств порфиринопolyмерных иммобилизатов.

### Результаты и обсуждение

Одним из удобных способов закрепления порфирина на водорастворимый полимер является ковалентная иммобилизация синтетических формилпроизводных порфиринов и их

металлокомплексов на поливиниловом спирте с использованием реакции ацеталирования<sup>10</sup>.

Ранее был разработан метод иммобилизации 2-формил-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина и его металлокомплексов на поливиниловом спирте<sup>11</sup>. Однако, полученные водорастворимые иммобилизаты безметалльного и  $\text{Cu(II)}$ -формилсодержащего порфирина не проявляли значительной биологической активности, и полученные соединения не оказывали практически никакого ингибирующего воздействия на развитие бактериальных тест-культур (как грамположительных, так и грамотрицательных штаммов бактерий).

Общеизвестно влияние нитрогруппы, обладающей высокой окислительной реакционной способностью. Многие нитросоединения (нитрофураны, нитроимидазолы) являются эффективными бактерицидными препаратами и используются широко для борьбы с анаэробной и протозойной инфекциями<sup>12</sup>. С целью создания порфиринопolyмерных материалов, обладающих значительной биологической активностью нами синтезированы мезо-нитрофенил-β-формилпорфирины и их металлокомплексы, и на их основе получены водорастворимые иммобилизаты на поливиниловом спирте (ПВС). Идентификацию полученных соединений проводили методом элементного анализа, электронной, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Синтез нитроформилпорфирина проводили: а) путем нитрования мезо-тетрафенилпорфирина с последующим формилированием и б) путем нитрования 2-формил-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина.

Нитрование тетрафенилпорфина и 2-формил-5,10,15,20-тетрафенилпорфина проводили с

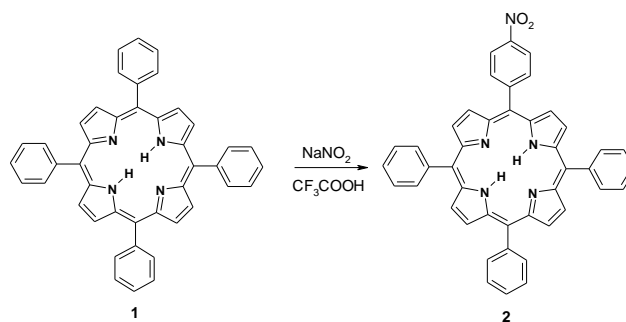


Схема 1

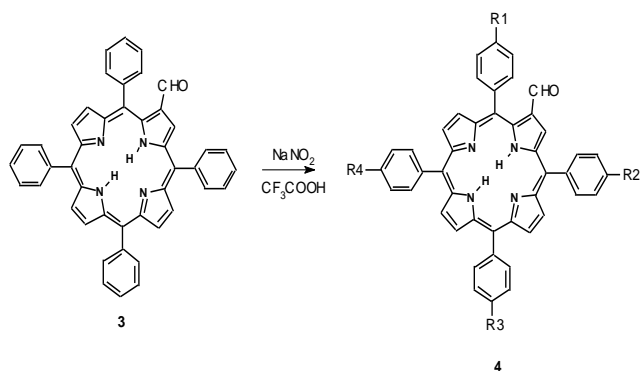


Схема 2

использованием различных нитрующих агентов и нитрующих систем. Показано, что наиболее эффективной нитрующей смесью является смесь трифторуксусная кислота-нитрит (нитрат) натрия. С применением данной системы удастся легко контролировать степень нитрования *мезо*-тетрафенилпорфиринов.

В случае 2-формилтетрафенилпорфина **3** нитрование приводит к смеси изомерных нитротетрафенилпорфиринов **4**, положение нитрогрупп в которых на настоящий момент точно не

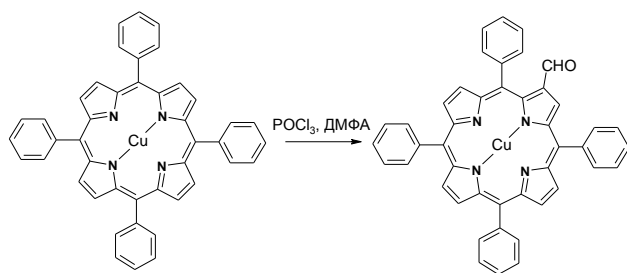


Схема 3

установлено.

Предположительно в результате нитрования образуется смесь мононитропорфиринов с нитрогруппами в фенильных фрагментах 15 и 20. Формилирование тетрафенилпорфина и его мононитропроизводного проводили известным методом по Вильсмайеру<sup>13</sup>.

Как и в случае нитрования 2-формил-5,10,15,20-тетрафенилпорфина **3**, при формилировании медного комплекса нитротетрафенилпорфина **2**, образуется смесь изомерных медных комплексов, структура которых после деметаллирования

соответствует структурной формуле **4**.

Полученные *мезо*-нитротетрафенил- $\beta$ -формилпорфирины охарактеризованы с применением электронной, ИК и ЯМР спектроскопии.

С целью получения водорастворимых порфиринопolyмеров была проведена ковалентная иммобилизация синтетических формилпроизводных медных (II) комплексов на поливиниловом спирте с использованием реакции ацеталирования в среде апротонного растворителя - ДМФА: схема 4.

Полученные иммобилизаты представляют собой интенсивно окрашенные твердые полимерные продукты, растворимые в воде.

Доказательством ковалентного связывания формилпорфиринов с ПВС служит неизменность состава иммобилизатов при многократных переосаждениях из растворов и длительной экстракции, контролируемая спектрофотометрическим методом анализа.

Для оценки реакционной способности исходных порфиринов в реакциях нитрования мы провели квантово-химические расчеты свободных оснований тетрафенилпорфина и его формилпроизводного. Квантово-химические расчеты строения равновесных геометрий и гармонических частот колебаний были выполнены с использованием пакетов квантово-химических программ GAUSSIAN 03 и PC GAMESS 7.1 в рамках B3LYP метода теории функционала плотности.

В квантово-химических расчетах по программе GAMESS безметалльного порфиринового комплекса провели сравнительный анализ использования разных наборов корреляционно согласованных базисных функций в рамках B3LYP метода теории функционала плотности:

- 1) на атомах H, C, N и Zn применяли базисный набор cc-pVTZ;
- 2) на атомах H, C, N применяли 6-31 G (d,p) и на атоме Zn применяли базисный набор SBK + f (0.8/1.0);
- 3) на атомах H, C, N и Zn применяли базисный набор 6-31G (d,p)

Результаты квантово-химических расчетов молекулярных параметров с разными базисными наборами хорошо согласуются как между собой, так и с данными по РСА для *мезо*-тетрафенилпорфина. С целью сокращения расхода компьютерного времени и мощности мы приняли решение в

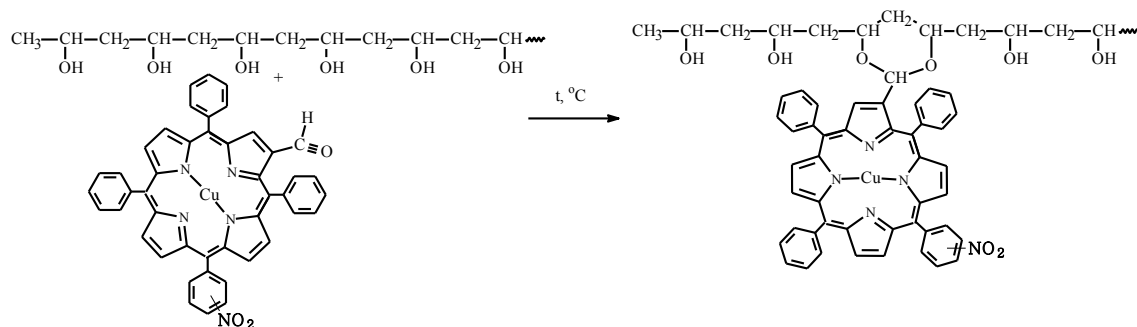


Схема 4

дальнейшем использовать базисный набор 6-31G (d,p). Полученные значения распределения электронной плотности подтверждают экспериментально наблюдаемые факты относительно вступления электрофильной частицы в молекулу мезо-тетрафенилпорфина и его формилпроизводного.

### Экспериментальная часть

**2-Формил-тетрафенилпорфин** получен согласно методике<sup>13</sup>.

**Нитрование тетрафенилпорфина и 2-формилтетрафенилпорфина.** К раствору 1 ммоль порфирина 1 или 3 в 10 мл трифторуксусной кислоты прибавляли при комнатной температуре 1 ммоль нитрита натрия. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 15 мин и выливали в воду со льдом. Смесь нейтрализовали водным раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили под вакуумом при 60 °С. Продукт хроматографировали на силикагеле, элюируя хлороформом.

**Иммобилизация порфирина на водорастворимый полимер.** В работе использован промышленный ПВС с СП=600, содержание гидроксильных групп – 33 мг КОН/г.

Растворители ДМФА, этиленгликоль, серная кислота, ацетон использовали марки «ч.д.а.». Электронные спектры поглощения записывали на сканирующем спектрофотометре UV/VIS Lambda 20 с точностью установки длины волны  $\pm 0,1$  нм. Воспроизводимость установки длины волны  $\pm 0,05$  нм. Фотометрическая точность  $\pm 0,003$  нм. Все измерения проводились в стандартных кварцевых кюветах толщиной 1 см.

Иммобилизацию 2-формил-4"-нитро-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина меди Cu (II) на ПВС проводили по следующей методике: ПВС растворяли в ДМФА при нагревании, затем к раствору полимера приливали раствор металлокомплекса порфирина в ДМФА. В качестве катализатора использовали безводную серную кислоту, которую добавляли в реакционную смесь из расчета  $[kat] = 0,3$  моль/л. Реакция проводилась в течение 5-6 часов. В конце реакции нейтрализация катализатора проводилась 10 %-ным раствором аммиака. Водорастворимые иммобилизаты порфиринов высаживались в ацетон, осадок промывался водой для удаления низкомолекулярных соединений. Незакрепленный порфирин экстрагировался ацетоном, и иммобилизат повторно переосаждался.

Характер электронных спектров синтезированных иммобилизатов индетичен ЭСП исходных порфиринов. Количество закрепленного на полимере – носителе порфирина определялось по электронным спектрам полученных иммобилизатов.

У ПВС была определена вязкость с использованием вискозиметра капиллярного стеклянного типа ВПЖ-2 ( $d = 237$  мм) при 25 °С. Значения характеристической вязкости использовали для расчетов молекулярной массы ПВС.

*Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 09-03-00927 и 10-03-00967.*

### Библиографический список

- 1 Аскаров К.А., Березин Б.Д., Быстрицкая Е.В. // *Порфирины: спектроскопия, электрохимия, применение*. М: Наука, 1987. 214 с.
- 2 Койфман О.И., Агеева Т.А. // *Порфиринопolyмеры*. М: Издательство физико-математической литературы, 2006., 194 с.
- 3 Франкевич Е.Л., Бушева Л.И., Черкашина Л.Е., Балабанов Е.И. // *Высокомолекулярные соединения*. 1964. Т.6. № 6. С. 1028.
- 4 Михайлов О.В. // *Реакции комплексообразования в желатин-иммобилизованных матричных имплантатах*. Казань: Фэн, 2002. 228 с.
- 5 Chou J.-H., Nalwa H. S., Kosal M. E., Rakow N. A., Chou J.-H., Suslick K. S. // *In The Porphyrin Handbook*. V. 6. / Ed. by K.M. Kadish, K.M. Smith, R. Guilard. Academ. Press: N.Y. 2000. P. 43.
- 6 Valles M. A., Ziolkowski P., Berezin D. B., Koifman O. I. et al. / В кн. Успехи химии порфиринов. Т. 3. / Под ред. О. А. Голубчикова. Изд. НИИ Химии СПбГУ. С.-Петербург, 2001. С. 179.
- 7 Макаров К. А, Кибардин С. А. // *Иммобилизованные биопрепараты в медицине*. М.: Медицина, 1980. 126 с.
- 8 Тривен М. *Иммобилизованные ферменты*. М.: Мир, 1983. 213 с.
- 9 Хартли Ф. Закрепленные металлокомплексы. // *Новое поколение катализаторов*. М.: Мир, 1989. 360 с.
- 10 Травень В.Ф. // *Органическая химия: Учебник для вузов: в 2 т.* – М.: ИКЦ «Академия», 2004. С. 130.
- 11 Алопина Е.В., Клейн Е.В., Колодина Е.А., Любимцев А.В., Журко Г.А., Агеева Т.А., Койфман О.И. // *VI международная научно-практическая конференция «Новые полимерные композиционные материалы», Кабардино-Балкарская республика*, 8-12.11.2010, с.3-12.
- 12 Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф. // *Антимикробные полимеры*. СПб: Гиппократ, 1993., с.264.
- 13 Аскаров К.А., Березин Б.Д., Евстигнеева Р.П. и др. // *Порфирины: структура, свойства, синтез*. М.: Наука, 1985. С. 333.